FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THESE

N° 170

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean LE BOUVIER

Né le 22 Juillet 1916, à Melle (Deux-Sèvres).

Présentée et soutenue publiquement le 3 *avril* 1946.

LA MYELOSE ALEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean LE BOUVIER

Né le 22 Juillet 1916, à Melle (Deux-Sèvres).

Présentée et soutenue publiquement le 3 avril 1946.

LA MYELOSE ALEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale.	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie.	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MES TANTES

A MES SŒURS

Bien faible témoignage de ma grande affection.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de la Chaire de Clinique Thérapeutique Médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine

Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE POITIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR R. MORICEAU-BEAUCHANT.
Professeur honoraire de l'Ecole de Médecine.

MONSIEUR LE DOCTEUR PERDOUX.
Professeur de Clinique Chirurgicale.

MONSIEUR LE DOCTEUR LE BLAYE.
Professeur de Clinique Médicale.

MONSIEUR LE DOCTEUR VELUET.
Directeur de l'Ecole de Médecine.

MONSIEUR LE DOCTEUR FOUCAULT.
Professeur d'Anatomie.

MONSIEUR LE DOCTEUR FERRU.
Professeur de Physiologie.

MONSIEUR LE DOCTEUR VILLARD.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUD-VALLEE.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAINGUET.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MORICEAU-BEAUCHANT.

MADAME FORGET-URION.
Médecin-Chef de la Maternité.

A Monsieur le Docteur BELEY

Ancien Chef de Clinique
du Centre de Psychiatrie Sainte-Anne
Médecin-Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Poitiers

Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a témoignée quand nous étions son interne.

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur A. LEMIERRE.

Professeur de Clinique des Maladies Contagieuses
à l'Hôpital Claude Bernard.

Monsieur le Docteur MAY.

Médecin de l'Hôpital Tenon.

Monsieur le Docteur JULIEN-MARIE.

Médecin de l'Hôpital Hérold.

A TOUS NOS MAITRES

INTRODUCTION

L'affection à laquelle nous voudrions consacrer le présent travail est rare et d'un diagnostic difficile, pour ne pas dire impossible du vivant du malade; mais cet intérêt pratique mineur est largement compensé par les multiples problèmes anatomiques et histologiques qu'elle soulève car elle représente un des exemples les plus nets de métaplasie myéloïde au niveau des organes les plus divers.

Il s'agit le plus souvent d'une découverte d'autopsie, car il n'y a pas de signes cliniques caractéristiques. Les signes fonctionnels et généraux sont banaux et l'examen objectif montre l'existence d'un syndrome splénohépatique, sans fournir d'autres indications; l'examen hématologique est, lui aussi, en défaut et même la ponction des centres hématopoiétiques n'avance pas le problème. Aussi l'anatomo-pathologiste est-il, en général, surpris de constater à l'examen des coupes, des aspects hautement évocateurs qui ne laissent subsister aucun doute. La nosologie de ce curieux syndrome a été très discutée, sur la foi de certains aspects histologiques on le range parmi les réticuloses, mais c'est là un classement qui repose sur la seule morphologie.

L'étiologie et la pathogénie sont entourées du mystère le plus complet et les quelques tentatives de reproduction expérimentale n'ont guère apporté de lumière quant aux cas observés en clinique.

Aussi, le traitement est-il pour ainsi dire inexistant.

Nous rappellerons, en guise d'entrée en matière; l'historique de nos connaissances sur la myélose aleucémique mégacaryocytaire pour brosser ensuite un rapide tableau clinique et nous appesantir sur les lésions anatomiques qui constituent, à elles seules, presque toute l'histoire de l'affection.

Les divers chapitres de notre exposé seront illustrés des plus caractéristiques parmi les observations que nous avons pu recueillir dans la littérature.

HISTORIQUE

En 1902, RATHERY publie à la Société de Biologie de Paris, l'histoire d'un sujet de soixante ans, hospitalisé pour une affection se traduisant par de l'asthénie, de l'amaigrissement, une anémie discrète et une splénomégalie importante. L'examen de sang montra l'absence de toute altération leucémique de la « formule blanche » et une splénectomie fut décidée. Le malade succomba peu de temps après l'intervention et l'autopsie montra au niveau du foie ce que l'examen de la pièce opératoire avait déjà permis de saisir dans la rate, savoir : une grosse réaction myéloïde et une abondance toute particulière de mégacaryocytes.

Quatre années plus tard, BEAUNOY publie à la Société Anatomique de Paris, un cas voisin; chez un sujet atteint d'anémie discrète et de leucopénie, avec existence de quelques formes immatures dans le sang circulant, la présence d'une grosse rate avait incité à pratiquer la splénectomie, suivie d'exitus. L'examen anatomique avait montré une abondance toute particulière de mégacaryocytes dans la rate.

En 1908, DONHAUSER observe chez un cardio-rénal, âgé de cinquante-huit ans, une anémie modérée avec leucocytose ainsi qu'une grosse rate. L'autopsie montra une hyperplasie intense de la moelle osseuse, une métaplasie myéloïde de la rate, qui contenait un très grand nombre de mégacaryocytes.

HIRSCHFELD (1914) réunit l'ensemble de ces cas de réaction myéloïde en l'absence de toute altération sanguine de type leucémique et crée la notion de myélose aleucémique. C'est dans le cadre de cette entité que vinrent se loger tout naturellement les trois cas cités.

Ainsi, dans une première période, qui se termine avec le mémoire de HIRSCHFELD, tout l'intérêt des chercheurs est retenu par la réaction myéloïde et l'importance de la prolifération mégacaryocytaire est juste signalée.

Le mérite d'avoir attiré l'attention sur ce dernier point revient à C. BIANCHI (1921) qui, à l'occasion d'une observation personnelle, reprend l'ensemble de nos connaissances sur la « splénomégalie mégacaryocytaire » démontre l'identité des cellules géantes de la rate de ces malades et des mégacaryocytes de la moelle osseuse; l'intensité de la mégacaryocytose splénique chez sa malade lui permet une étude complète de ces éléments; il retrouve tous les détails signalés par C. DEMEL et FERRATA pour les mégacaryocytes de la moelle osseuse.

Dès lors, les descriptions deviennent plus précises; on peut en recueillir une trentaine dans la littérature médicale. Depuis le mémoire de FAVRE, CROISAT et GUICHARD, le nom de myélose aleucémique mégacaryocytaire est très généralement adopté.

L'ALLURE CLINIQUE DE LA MYELOSE ALEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

Nous avons déjà mentionné le manque de netteté du tableau clinique — et même hématologique — de la myélose aleucémique mégacaryocytaire. En effet, l'affection donne lieu à un ensemble de troubles peu caractéristiques qui orientent certes vers l'hypothèse d'une maladie des centres hématopoiétiques, de la rate en particulier mais qui ne permettent pas d'aller plus loin.

Voici, sous forme de tableau les caractères cliniques dans un certain nombre de cas :

Tableau I

Auteur	Date	Age	Sexe	Splénomégalie	Hépatomégalie	Adénopathie
Rathery	1902	60	M.	++	+	?
Beaunoy	1906	57	F.	++	+	?
Donhauser	1908	58	M.	++	+	+
Bianchi	1921	50	F.	++	?	?
Firket, Campos	1922	40	M.	++	+	+
Barth	1925	61	F.	++	+	+
Korner	1926	68	M.	+	+	?
Dubinskaja	1928	46	M.	+	?	?
Dubinskaja	1928	46	M.	+	?	?
Speroni	1929	68	M.	++	+	?
Downey	1930	56	F.	++	?	+
Favre, Croisart et Guichard	1932	?	F.	+	+	?
Favre, Croisart et Guichard	1932	55	F.	++	+	?
Weill	1933	58	M.	++	?	+
Hugonot	1935	64	M.	++	+	+
Weill	1933	54	M.	++	+	+
Hewer	1937	59	M.	++	++	+
Dustin	1938	70	F.	++	+	+
Essbach	1939	59	F.	+	+	+
Von Heerschwinghels	1941	73	M.	+	+	0
Kopak	1943	54	M.	++	+	0
Delcourt	1944	68	F.	++	++	0
Delcourt	1944	70	M.	+	++	+

Il s'agit donc d'une affection de la seconde moitié de la vie, comme le montre le tableau ci-dessus.

Les circonstances d'apparition sont des plus diverses. Dans certains cas, le sujet n'a aucun passé pathologique, dans d'autres, il est suivi depuis de nombreuses années pour des troubles divers, voire pour une maladie du sang.

Les troubles qui incitent à hospitaliser le malade sont presque toujours les mêmes; dans toutes les observations que nous avons pu recueillir, le malade se plaint de fatigue, de faiblesse, d'amaigrissement, d'une certaine dyspnée d'effort. Parfois, on est orienté vers une affection splénique par l'existence de douleurs ou d'une sensation de lourdeur de l'hypochondre gauche.

L'examen objectif montre, en général une atteinte assez notable de l'état général. Le malade est pâle, souvent un peu subictérique, asthénique. L'amaigrissement général contraste dans un certain nombre de cas avec une augmentation du volume de l'abdomen, due avant tout à la splénomégalie, signe clinique important mais non caractéristique. En effet, la rate de tous ces sujets est augmentée de volume; dans certains cas son accroissement reste modéré, seul le pôle inférieur débordant les fausses-côtes ; mais d'autres fois sa limite inférieure atteint ou même dépasse l'ombilic. Cette rate est lisse, ferme, non douloureuse à la pression, mobile.

L'hépatomégalie est moins constante, dans un nombre important de cas elle reste discrète, le foie débordant de deux ou trois travers de doigt le rebord costal. Parfois les publications font état d'une augmentation de volume plus importante, le foie pouvant atteindre la ligne ombilicale. Un certain nombre d'observations ne comportent pas d'indication concernant la taille du foie.

Plus importantes encore sont les adénopathies. Si dans certaines observations le clinicien a été frappé par

leur taille et leur multiplicité, nombreux sont les cas où le texte ne les mentionne pas; certains auteurs spécifient même l'absence de tuméfactions ganglionnaires cliniquement ou radiologiquement perceptibles.

L'examen des autres appareils ne fournit aucun renseignement décisif. Le cœur peut être le siège d'altérations fonctionnelles, dont certaines en rapport avec l'anémie. Une atteinte pulmonaire, congestive banale ou tuberculeuse est signalée dans un certain nombre d'observations. Quelques auteurs font mention d'antécédents syphilitiques et de troubles de syphilis viscérale. Des signes de ramollissement cérébral apparaissent dans un cas de DUBINSKAJA et dans un cas de DELCOURT. Quant aux signes généraux, on trouve souvent un petit état fébrile.

En somme, l'examen clinique est pauvre en renseignements, il montre l'existence chez un sujet anémié et asthénique d'un syndrom spléno-hépatique et parfois d'adénopathies, la nécessité d'examens complémentaires, tout particulièrement d'une formule sanguine, s'impose.

LES RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'HEMOGRAMME AU COURS DE LA MYELOSE LEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

L'examen de sang fournit dans les cas qui nous occupent ici trois notions importantes, mais dont aucune n'est spécifique, à savoir l'anémie, l'érythroblastose et la myélocytose du sang circulant. Nous donnons les principaux caractères hématologiques des cas qui ont servi à dresser le tableau 1 :

Tableau II

Auteurs	Hématies	Hémoglobines	Leucocytes	Erythroblastes	Myélocytes
Rathery	3.200.000	?	7.200	+	0
Beaunoy	2.700.000	?	2.600	+	+
Donhauser	3.220.000	50	8.950	0	0
Bianchi	4.200.000	80	11.800	0	0
Firket, Campos	1.740.000	25	5.300	+	+
Barth	3.500.000	60	45.000	+	++
Korner	1.200.000	20	9.155	+	+++
Dubinskaja (1)	3.700.000	60	21.200	+	++
Dubinskaja (2)	4.270.000	40	23.000	+	+
Speroni	4.300.000	?	4.275	++	++
Downey	3.390.000	60	3.300	+	++
Mizon	4.200.000	?	4.900	0	0
Favre (1)	?	?	20.000	0	+
Favre (2)	2.010.000	80	30.000	0	0
Weill	5.000.000	70	22.000	0	0
Hugonot	3.800.000	?	4.100	+	+
Weill	2.530.000	70	1.800	++	+
Hewer	2.100.000	20	?	0	0
Dustin	2.150.000	45	31.000	0	+
Essbach	1.900.000	42	7.200	+	+++
Van Heerschwinghels	2.580.000	52	5.300	0	0
Kopac	2.920.000	84	11.200	+	+
Delcourt (1)	2.940.000	54	2.400	+	+
Delcourt (2)	4.000.000	78	10.000	0	0

Dans quelques cas, le nombre des globules rouges a donc été voisin de la normale. En général, on a relevé un certain degré d'anémie. Les variations du taux de l'hémoglobine, telles que les montre le tableau 2, ne présentent aucune systématisation, l'anémie étant tantôt hyperchrome, tantôt hypochrome, tantôt isochrome.

La présence de globules rouges immatures est pour ainsi dire constante. Toutes les observations signalent, à côté d'altérations morphologiques, telles que l'anisocytose et la poïkilocytose un certain degré de polychromatophilie et la présence d'hématies nucléées. Ces dernières réalisent tantôt l'aspect du normoblaste, de la taille d'une hématie adulte, à noyau petit et pycnotique, tantôt celui du macroblaste, à cytoplasme étendu, basophile à noyau volumineux fait de masses anguleuses tranchant nettement sur un fond clair. Tous ces érythroblastes appartiennent à la lignée érythroblastique définitive.

Quant aux globules blancs, leur nombre est des plus variables. Tantôt il oscille autour de la normale, tantôt il est même franchement abaissé; dans d'autres cas au contraire, il est plus élevé que normalement et peut atteindre des chiffres subleucémiques. Le comportement de la formule leucocytaire normale est des plus variables. Des cas à formule leucocytaire normale ont été rapportés par Bianchi, Favre (2), Weil, Delcourt (2). D'autres fois, il y a une modification pathologique incontestable, du fait de la présence de leucocytes pathologiques, qui appartiennent le plus souvent à la lignée myéloïde, les réactions lymphoblastiques étant exceptionnelles. Tous les degrés existent dans cet ordre d'idées, depuis la simple présence de quelques myélocytes déjà âgés, à noyau compact et proche de la segmentation jusqu'aux aspects franchement myéloblastiques. Des cellules de Turck, des plasmocytes peuvent

exister dans le sang circulant. Il ne saurait évidemment pas être question de la présence de mégacaryocytes.

En somme, l'hémogramme confirme la suspicion d'hémopathie, que la constatation clinique d'un syndrome spléno-hépatique fait naître, mais ne résoud pas le problème.

En effet, des hypothèses nombreuses peuvent être soulevées à propos de modifications de la formule sanguine telle que nous venons de la décrire. L'anémie, la réaction normoblastique, l'élévation de la bilirubinémie, doivent faire penser à une érythroblastose, soit essentielle, telle que la maladie de Di Guglielmo, soit secondaire, telle que l'anémie érythroblastique des cancers à généralisation osseuse. La réaction myéloïde évoque une leucose subleucémique ou aleucémique et c'est à ce diagnostic que se sont arrêtés la plupart des auteurs du vivant de leurs malades. Parfois la formule sanguine est celle d'une leucémie myéloïde ou d'une leucémie aiguë et, dans ce cas, le vrai diagnostic est une trouvaille d'autopsie.

LES FORMES EVOLUTIVES DE LA MYELOSE ALEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

L'ensemble des caractères cliniques et hématologiques permet de décrire plusieurs formes de myélose aleucémique mégacaryocytaire que nous passerons en revue en illustrant chacune d'un exemple caractéristique.

1°) FORMES A REACTION ERYTHROBLASTIQUE PREDOMINANTE

L'aspect clinique et hématologique est celui d'une anémie érythroblastique et c'est ce diagnostic qui reste maintenu jusqu'à l'autopsie. Une observation récente de R. DELCOURT rentre dans ce cadre.

La malade âgée de soixante-huit ans est amenée à l'hôpital dans un état d'obnubilation rendant tout interrogatoire impossible. L'affection aurait débuté six mois avant son hospitalisation par de l'asthénie, des vertiges, un amaigrissement notable et une sensation de lourdeur dans l'hypochondre gauche. Pas d'antécédents héréditaires intéressants.

Malade pâle, anémiée, amaigrie et légèrement subictérique. Très forte hépato-splénomégalie. Petite tumeur dure : mobile dans le quadrant supéro-interne du sein gauche. Pas d'adénopathie. Pas de fièvre. Liquide céphalo-rachidien normal. Albuminurie.

L'hémogramme fait poser le diagnostic d'érythroblastose de l'adulte :

	29/6/42	2/7/42	4/7/42
Hématies	2.940.000	2.290.000	2.590.000
Hémoglobine	54 %	52 %	47 %
Valeur globulaire	0,9	1,1	0,9
Leucocytes	1.896	2.318	?
Erythroblastes	504	482	?
Proérythroblastes	15	12,4	
Erythroblastes basophiles	13	1,6	
Erythroblastes polychromes	1	1,6	
Erythroblastes orthochromes	3	1,8	
Polynucléaires neutrophiles	40	42	
Polynucléaires éosinophiles	2	1,6	
Polynucléaires basophiles	1	1,6	
Métamyélocytes	5	3,6	
Myélocytes	8	8	
Promyélocytes	1	2,6	
Blastes	2	4	
Lymphocytes	15	14	
Monocytes	4	3,4	
Mitoses	—	0,8	

La ponction des centres hématopoiétiques confirme l'intensité de la réaction érythroblastique et myéloïde.

Splénogramme :

Proérythroblastes	7,8
Erythroblastes basophiles	26
Erythroblastes polychromes	13,1
Erythroblastes orthochromes	6,6
Polynucléaires neutrophiles	10,8
Polynucléaires éosinophiles	1,2
Polynucléaires basophiles	0,4
Métamyélocytes neutrophiles	2,1
Métamyélocytes éosinophiles	0,6
Métamyélocytes basophiles	0,1
Myélocytes neutrophiles	6,1

Myélocytes éosinophiles	0,7
Myélocytes basophiles	0,2
Promyélocytes	2,2
Myéloblastes	5
Lymphocytes	9,4
Monocytes	1,9
Cellules altérées	3
Mégacaryocytes	0,1
Cellules de Ferrata	0,8
Prophases	0,3
Métaphases	1,4
Anaphases	0,1
Télophases	0,1
Granulocytes érythroblastes	0,311

Le splénogramme montre un ou deux mégacaryocytes bien conservés.

Quant au myélogramme, les mégacaryocytes semblent plus nombreux que normalement, mais pas au point d'attirer l'attention :

Myélogramme :

Proérythroblastes	4,6
Erythyroblastes basophiles	42,0
Erythroblastes polychromes	8,4
Erythroblastes orthochromes	4,0
Polynucléaires neutrophiles	9,1
Polynucléaires éosinophiles	0,1
Polynucléaires basophiles	1,0
Métamyélocytes neutrophiles	12,0
Métamyélocytes éosinophiles	0,5
Métamyélocytes basophiles	0
Myélocytes neutrophiles	4,8
Myélocytes éosinophiles	0,4
Myélocytes basophiles	0,4
Promyélocytes	3,8
Leucoblastes	3,8
Lymphocytes	8,0

Monocytes	2,4
Cellules réticulaires	0,2
Cellules altérées	1,0
Mégacaryocytes	0,4
Cellules de Ferrata	1,0
Prophase	0
Métaphase	1,0
Anaphase	0,2
Télophase	0,4
Granulocytes érythroblastes	0,38

Malgré la ponction couplée des centres hématopoiétiques, le diagnostic était donc resté incertain.

Le décès survient six jours après l'entrée à l'hôpital. Voici les constatations faites à l'autopsie :

Autopsie : cœur flasque (400 gr.), myocarde décoloré, cavités dilatées, petit épanchement péricardique. Poumons adhérents à la paroi, congestifs. Pas de ganglions médiastinaux. Thyroïde légèrement atrophique, un kyste hémorragique dans chaque lobe. Pas de ganglions mésentériques, muqueuse gastrique atrophiée. Rate très volumineuse (1.450 gr.), dans le hile une petite rate accessoire; consistance très ferme, tranche de section rouge clair, présence d'un nodule rouge sombre à la partie inférieure. Foie hypertrophié (2.000 gr.), surface de section rosée, dessin globulaire net. Présence d'un foyer de ramollissement cérébral dans les noyaux gris de la base droite.

Examen microscopique : RATE. Sur les frottis, abondance inusitée de mégacaryocytes. Pulpe blanche très atrophiée, pulpe rouge présentant une réaction myéloïde intense où l'on retrouve tous les éléments des séries érythroblastiques et granulocytaires. Abondance de mégacaryocytes à tous les stades de l'évolution, certains à noyau pycnotique, d'autres en mitose multipolaire. Accumulation considérable de mégacaryocytes dans le nodule rouge. Sinus largement dilaté par places, formant de vastes lacunes; l'endothélium participe à la formation des mégacaryocytes qui sont libérés.

FOIE. Congestion centrolobulaire marquée, foyers érythromyé-

loïdes, irrégulièrement répartis, mégacaryocytes assez nombreux, accolés aux parois sinusales, nombreuses formes de passage entre les cellules de Kuppfer et les mégacaryocytes.

Kyste thyroïdien. Foyers érythroblastiques et myéloïdes très importants, avec présence de nombreux mégacaryocytes.

En somme, réaction myéloïde et mégacaryocytaire intense de la rate, réaction de même ordre, mais moins intense dans le foie, où la formation autochtone de mégacaryocytes semble certaine, transfert de cellules myéloïdes dans d'autres organes.

Le diagnostic de myélose aleucémique mégacaryocytaire se trouve ainsi solidement étayé.

Dans ce cas, la clinique et l'hématologie imposèrent un diagnostic d'anémie érythroblastique d'origine indéterminée et seule l'étude histologique permit de reconnaître la vraie nature de l'affection.

2°) FORMES EVOLUANT SOUS LE MASQUE D'UNE LEUCEMIE MYELOÏDE

Ici, c'est la réaction myéloïde qui l'emporte dans le sang périphérique; le nombre leucocytaire peut être très élevé; le diagnostic est celui de leucémie myéloïde chronique et le traitement radiothérapique est institué en conséquence.

Voici le cas rapporté par Kopac :

K... N..., âgé de cinquante-trois ans, receveur des chemins de fer. Pas d'antécédents héréditaires intéressants. Syphilis contractée en 1920, plusieurs cures de novar. Hospitalisé en 1936 pour « grippe ». Le diagnostic de leucémie myéloïde est posé et on fait plusieurs séries de radiothérapie en 1936, 1939 et 1940.

Fin 1940, sujet très fatigué, maigri, rate énorme, dépassant de deux travers de doigt l'ombilic.

L'hémogramme montre :

Hématies	2.920.000
Hémoglobines	62 %
Leucocytes	11.200
Polynucléaires neutrophiles	48
Polynucléaires basophiles	1
Lymphocytes	28
Macrocytes	2
Métamyélocytes	5
Myélocytes	7
Myéloblastes	6
Plasmocytes	3

Exitus dans le collapsus cardiaque.

Autopsie. — Foie 2.250 gr., lisse, rempli de cavités de la taille d'un pois, rate 1.400 gr., lisse, ferme, rouge sombre à la section. Pas d'adénopathie.

Examen histologique. Rate. Réticulum normal, infiltration énorme à base de myéloblastes, myélocytes, érythroblastes, mégacaryocytes extrêmement nombreux, morphologiquement typiques, tant dans les sinus que dans la pulpe.

Moelle osseuse. — Très riche, réaction érythroblastique et myéloïde, présence de foyers de plasmocytes, mégacaryocytes très nombreux.

Ganglions lymphatiques. — Conservation de la structure, pas de foyers myéloïdes ni de mégacaryocytes, mais quelques foyers de plasmocytes.

Foie. — Structure normale ; présence de très nombreuses « embolies mégacaryocytaires ».

Rein. — Présence de très rares embolies mégacaryocytaires glomérulaires.

Ainsi, ce sujet a été considéré pendant quatre années comme atteint de leucémie myéloïde et traité comme tel, le diagnostic n'ayant été rectifié que post-mortem.

3°) FORMES AYANT L'APPARENCE D'UNE LEUCEMIE AIGUE

Dans certains cas, la réaction myéloïde devient telle que le diagnostic à porter d'après l'hémogramme est non pas celui de leucémie myéloïde chronique, mais celui de leucémie aiguë.

A. — L'observation de KORNER en est un exemple :

Homme, soixante-huit ans, rien à signaler dans les antécédents. Anémie très sévère, grosse atteinte de l'état général.

	le 10...	le 16...	le 16 (½ h. av. la mort)
Hémoglobine	20	15	18,7
Hématies	1.200.000	1.432.000	1.000.000
Valeur globulaire	0,8	0,6	0,9
Leucocytes	9.150	8.510	6.330
Polynucléaires neutrophiles	25	20	22
Polynucléaires éosinophiles	0	2	0
Polynucléaires basophiles	4	0	0
Lymphocytes	21	25	16
Monocytes	1	1	0
Métamyélocytes	7	8	0
Myélocytes	10	9	12
Promyélocytes	0	3	0
Myéloblastes	32	32	48

L'autopsie. — Montra une splénomégalie indiscutable (600 gr.) ainsi qu'une hépatomégalie modérée (1.700 gr.).

A l'examen histologique, KORNER put noter une réaction myéloïde intense de tout le système hématopoiétique et une abondance considérable de mégacaryocytes dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques. Les images étaient en faveur de la production sur place de mégacaryocytes.

B. — L'ensemble des signes cliniques et hématologiques de la leucémie aiguë est réalisé dans l'observation d'ESSBACH.

Femme âgée de cinquante-neuf ans. Syphilis héréditaire et conjugale, admise à l'hôpital pour troubles de l'état général, pâleur, adipose, ombre cardiaque élargie, réactions pupillaires à la lumière paresseuses.

Hémogramme :

Hématies	1.900.000	
Hémoglobine	42 %	
Leucocytes	7.200	anisocytose, poikilocy-
Valeur globulaire	1,1	tose, présence de nor-
Lymphocytes	23	moblastes.
Monocytes	3	
Myélocytes	2	
Myéloblastes	33 %	

Devant l'échec de l'hépatothérapie et des transfusions, et en raison de l'apparition d'une stomatite ulcéreuse, on institue un traitement par le novarsénobenzol, qui est très mal supporté. La stomatite progresse, la fièvre s'allume, la mort survient en quelques jours.

L'autopsie. — Montre des adénopathies, une pleurésie séreuse, un épaississement marqué des plaques de Peyer et de l'appendice, l'existence de nombreux nodules intra-épiploïques. La rate pèse 290 gr., le foie 1.535 gr.

Examen histologique.

LA MOELLE OSSEUSE est le siège d'une grosse réaction myéloïde et mégacaryocytaire.

Dans les GANGLIONS LYMPHATIQUES les follicules ont complètement disparu : l'ensemble du parenchyme est le siège d'une métaplasie myéloïde importante ; les mégacaryocytes, sont très nombreux.

La RATE, le FOIE, le REIN, offrent un aspect analogue.

L'ESTOMAC montre des foyers myéloïdes et mégacaryocytaires situés sous la séreuse, de même que l'APPENDICE et les NODULES INTRA-ÉPIPLOÏQUES. Les infiltrats sont plus rares dans l'utérus, le myocarde, la thyroïde.

LES LESIONS ANATOMIQUES DE LA MYELOSE ALEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

L'ensemble des données ainsi que les observations que nous venons de rapporter montrent que le diagnostic de myélose aleucémique mégacaryoctaire est avant tout un diagnostic histologique. Il faut se rappeler que la ponction des centres hématopoiétiques ne montre pas toujours l'élément pathognomique, même si les organes en regorgent.

La lésion fondamentale est la métaplasie myéloïde de tout le système hématopoiétique, avec réaction mégacaryocytaire. Le maximum de cette réaction varie; splénique dans la plupart des cas, il est parfois hépatique (DUBINSKAJA) ou ganglionnaire (ESSBACH).

La rate perd, en général, sa structure, le réticulum reste normal ou s'épaissit, la pulpe blanche s'atrophie et la pulpe rouge devient le siège d'une prolifération intense de cellules érythroblastiques et myéloïdes, ainsi que de mégacaryocytes. Ce sont ces derniers qui constituent l'élément fondamental du diagnostic. Il s'agit de cellules de grande taille (25 — 100 μ), dont l'aspect est comparable à celui des mégacaryocytes de la moelle osseuse et qui montrent très souvent des images de mitose atypique, pluricentrique. Le cytoplasme contient souvent des débris leucocytaires phagocytés. L'endothélium des sinus montre une prolifération indiscutable dans certains cas.

Au niveau du *foie,* on retrouve le même processus, toutes les régions du lobule hépatique peuvent être le siège de la prolifération myéloïde, mais dans les cas peu intenses elle affecte surtout les espaces « porte ». Comme dans la rate, l'endothélium peut participer au processus, dans certains cas, comme celui de DUSTIN, la formation sur place des mégacaryocytes est indiscutable. D'autres auteurs ayant obtenu des images moins nettes, préfèrent parler d'embolies mégacaryocytaires.

Les ganglions lymphatiques sont plus rarement atteints et la disparition de la structure normale, telle que la signale ESSBACH, est le cas extrême, rarement réalisé.

Tous les organes peuvent être le siège d'infiltrats myéloïdes et mégacaryocytaires.

L'histogénèse de ces éléments pose un problème difficile. *A priori,* on peut envisager soit une origine locale, soit une origine métastatique.

La formation locale ne paraît pas douteuse pour la rate; en effet, la taille des mégacaryocytes rend leur pénétration dans la pulpe impossible et les images de prolifération de l'endothélium des sinus, rapportées par certains auteurs, sont vraiment démonstratives.

Dans le cas du foie, la prolifération endothéliale existe également et on a décrit des formes intermédiaires entre les cellules étoilées et les mégacaryocytes; il en va de même des ganglions lymphatiques.

Pour les autres organes, on tend à admettre un processus métastatique.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE LA MYELOSE ALEUCEMIQUE MEGACARYOCYTAIRE

On ignore tout de l'étiologie de ce curieux syndrome. L'étude des antécédents des malades montre dans certains cas l'existence d'un processus tuberculeux ou d'une syphilis, soit héréditaire, soit acquise, d'autres fois une furonculose généralisée ou une intoxication benzolique. Certains profitent de ces faits pour conclure à la nature toxi-infectieuse de la myélose aleucémique mégacaryocytaire.

Expérimentalement, une réaction mégacaryocytaire des organes hématopoiétiques du lapin peut-être obtenue par des moyens très divers :

— Injection intra-veineuse de streptocoques (KATZEN, STEIN).

— Injection de colchicine (DUSTIN et LITS).

— Injection de trypaflavine (VAN HERSCHWINGHELS).

— Intoxication par la saponine, l'acétate de plomb, l'oléate de soude (FIRKET et CAMPOS).

D'autre part, les tumeurs hépatiques de l'homme s'accompagnent souvent de réaction myéloïde et mégacaryoctaire; TAKIZOWA en a rapporté au cours de l'évolution de l'hépatome transplantable d'un rat.

Il semble logique de rapprocher la myélose aleucémique mégacaryocytaire des anémies érythroblastiques, en particulier de l'érythroblastose de Di Guglielmo qui peut s'accompagner d'une réaction mégacaryocytaire discrète. Les aspects histologiques incitent, par ailleurs, à faire rentrer ce syndrome dans le cadre des réticuloses.

CONCLUSIONS

La myélose aleucémique mégacaryocytaire est un syndrome rare, de connaissance récente et dont le diagnostic présente de grandes difficultés.

En effet, elle évolue cliniquement sous forme d'un syndrome hépato-splénique avec ou sans adénopathies; ses caractères hématologiques sont l'anémie érythroblastique et la myélémie. Seule l'anatomie pathologique est caractéristique, en montrant l'existence d'une réaction myéloïde et mégacaryocytaire marquée dans la rate, le foie et souvent les ganglions lymphatiques.

La maladie éclot chez des sujets ayant dépassé la quarantaine et peut simuler une anémie érythroblastique, une leucose aleucémique, une myélose chronique ou aiguë. Bien souvent son diagnostic est une surprise d'autopsie.

Les lésions anatomiques peuvent être reproduites chez l'animal par des toxiques divers. Dans les antécédents des malades on relève souvent une infection chronique ou une intoxication. Certains en ont tiré argument pour faire de la myélose aleucémique mégacaryocytaire un syndrome toxi-infectieux à étiologie multiple.

Certains des aspects hématologiques rapprochent la myélose aleucémique mégacaryoctaire des érythroblastoses, les lésions histologiques incitent à la ranger dans le cadre des réticuloses.

Son pronostic est fatal, l'évolution pouvant être plus ou moins lente.

On n'en connaît pas de traitement, la radiothérapie, le benzol ont été essayés sans succès.

Les effets de la splénectomie ont toujours été néfastes.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
LOEPER

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

BARTH. — *Virchows Archiv*, 1925, 256, 593.

BIANCHI. — *Haematologica*, 1921.

DELCOURT. — *Le Sang*, 1944, 16, 77.

DOWNEY-PALMER-POWELL. — *Fol. Hematol.*, 1930, 41, 55.

DONHAUSER (J.). — *J. of Exp. Med.*, 1908, p. 559.

DUBLINSKAJA. — *Virchows Archiv.*, 1928, 270, 192.

DUSTIN. — *Bull. Acad. Méd. Belgique*, 1938, p. 510.

ESSBACH. — *Virchows Archiv.*, 1939, 303, 706.

FAVRE, CROIZAT, GUICHARD. — *Annales de Médecine*, 1932, 35, 143.

FIRKEST, CAMPOS et VAN HEERSCHWINCHELS. — *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1922, 33, 271.

SYLBERSAC. — *Scalpel*, 1941, 4033.

HEWER. — *J. of Path. and Bact.*, 1937, 932.

KATZENSTEIN. — *Zt. Ges. Exp. Med.*, 1926, p. 48).

KOPAK. — *Virchows Archiv.*, 1943, 310, 565.

KORNER. — *Virchows Archiv*, 1925, 259, 617.

MATTHAEUS. — *Beitr. Path. Anat.*, 1938, 101, 189.

MIZON. — *Thèse*, Lille, 1930.

SPERONI-LAMBIAS. — *Prensa Med. Argent.*, 1929, 15, 1503.

TAKIZAWA. — *Jap. Journ. of cancer Reocardi.*, 1937, 31, 665.

WEIL, CHEVALLIER, SÉE. — *Le Sang*, 1933, 7, 773.

WEIL, ICH-WALL, PERLES et SCEMMAMA. — *Le Sang*, 1936, 10, 797.

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S